

Efectos del parto prematuro y retraso en el crecimiento fetal sobre los factores de riesgo cardiovascular durante el curso de la vida entre niños y adolescentes de escuelas oficiales de Bogotá, Colombia: Estudio FUPRECOL

Effects of preterm birth and fetal growth retardation on life-course cardiovascular risk factors among schoolchildren from Colombia: The FUPRECOL Study

Ibelice Rocio Becerra
Estudiante de Maestría en Actividad Física y Salud
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad del Rosario
Bogotá D.C, Colombia

Dr. Robinson Ramírez-Vélez FT, PhD
Director de Tesis
Centro de Investigación en Medición de la Actividad Física (CEMA)
Maestría en Actividad Física y Salud
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad del Rosario
Bogotá D.C, Colombia

Jorge Enrique Correa-Bautista FT, PhD
Co-director de Tesis
Centro de Investigación en Medición de la Actividad Física (CEMA)
Maestría en Actividad Física y Salud
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad del Rosario
Bogotá D.C, Colombia

Resumen

Antecedentes. Tanto la restricción del crecimiento fetal y el parto pretérmino han sido asociados con el riesgo cardiometabólico en jóvenes y adultos. Sin embargo, sus efectos combinados sobre la salud cardiometabólica en niños y jóvenes son escasos.

Objetivos. Este estudio tuvo como objetivo evaluar los efectos del peso al nacer y la edad gestacional combinados sobre los factores de riesgo cardiovascular durante el curso de la vida y la obesidad entre niños y jóvenes de edad escolar de Colombia.

Diseño del estudio. Estudio transversal.

Sujetos. El estudio contó con la participación de 2.510 niños y jóvenes colombianos escolarizados (54,8 % niñas) con edades comprendidas entre los 9 y 17,9 años.

Medidas de resultados. Se crearon cuatro grupos de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Aquellos nacidos a término con un apropiado peso al nacer (≥ 2.500 g a ≤ 4.000 g) para la edad gestacional (AEG a término); aquellos nacidos prematuros (<37 a <42 semanas completas) con un peso apropiado al nacer para la edad gestacional (AEG prematuro); aquellos nacidos a término con peso bajo al nacer para la edad gestacional (SEG a término); y aquellos nacidos prematuros con peso bajo al nacer para la edad gestacional (SEG prematuro). Los marcadores antropométricos (masa corporal, estatura, circunferencia de cintura, e índice de masa corporal), presión arterial, perfil lipídico, glucosa en ayunas y etapa puberal, fueron evaluados. La prevalencia del síndrome metabólico se determinó mediante la definición de *de Ferranti*.

Resultados. Existieron diferencias entre los grupos por edad ($p = 0,011$), masa corporal ($p = 0,001$), estatura ($p = 0,001$) e índice de masa corporal ($p = 0,027$). En la población general y los varones, el grupo clasificado en “SEG prematuro” presentó un riesgo mayor en los niveles de glucosa en ayunas y síndrome metabólico, en comparación con el grupo AEG a término ($p < 0,05$). En los demás factores de riesgo cardiovascular, no se observaron relaciones significativas basadas en las características de nacimiento.

Conclusiones. La combinación de restricción del crecimiento fetal y el parto pretérmino se relacionó con valores elevados de glucosa y mayor prevalencia de síndrome metabólico en espacial en los varones.

Palabras claves. Nacimiento prematuro; síndrome metabólico; presión arterial; dislipidemia; metabolismo de la glucosa; peso bajo al nacer.

Background: Both fetal growth restriction and prematurity have been associated with cardiometabolic risk in youth and adults, however, their combined effects on youth cardiometabolic health are scarce.

Aims: This study aimed at assessing the effects of birth weight and gestational age combined on life-course cardiovascular risk factors and obesity among schoolchildren from Colombia.

Study design: A cross-sectional study.

Subjects: Participants comprised 2,510 Colombian schoolchildren (54.8% girls) aged 9-17.9 years.

Outcome measures: Four groups were created according to WHO criteria: those born at term with an appropriate birth weight ($\geq 2,500\text{g}$ to $\leq 4,000\text{g}$) for gestational age (term AGA); those born preterm (<37 to <42 completed weeks) with an appropriate birth weight for gestational age (preterm AGA); those born at term with low birth weight for gestational age (term SGA); and those born preterm with low birth weight for gestational age (preterm SGA). Anthropometric markers (body mass, height, waist circumference, and body mass index), blood pressure, lipids profile, fasting glucose, and pubertal stage were assessed. The prevalence of metabolic syndrome was determined by de Ferranti definition.

Results: There were differences between groups for age ($p=0.011$), body mass ($p=0.001$), height ($p=0.001$), and body mass index ($p=0.027$). Overall, preterm SGA group had a greater risk for having elevated fasting glucose and metabolic syndrome (total sample and in boys) compared with term AGA group ($p<0.05$). For other cardiovascular risk factors, no significant relationships were observed based on birth characteristics.

Conclusions: School-age children and adolescents with combined fetal growth restriction and prematurity exhibited an increased prevalence of glucose risk and metabolic syndrome.

Key words: premature birth; metabolic syndrome; blood pressure; dyslipidemias; glucose metabolism; low birth weight

Introducción

En estudios epidemiológicos con cohortes numerosas, se ha demostrado que el peso al nacer (PN) y la edad gestacional (EG) son factores de riesgo independientes para el sobrepeso/obesidad, la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular (ECV) desde etapas tempranas de la vida [1,2]. Si bien los mecanismos precisos para esta asociación permanecen sin aclarar, los cambios metabólicos que podrían estar relacionados con las alteraciones en la composición corporal se pueden hallar en la infancia [3]. Por ejemplo, sujetos con bajo PN muestran mayores concentraciones en biomarcadores inflamatorios que podría explicar en parte el incremento en el riesgo de obesidad [4,5]. Por ello, organizaciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) incluyeron el PN como uno de los factores más importantes que afectan la morbilidad y mortalidad infantil, pues se ha descrito que aproximadamente una tercera parte de las muertes neonatales se atribuyen a esta condición [6].

En estudios retrospectivos, se ha reportado una relación entre PN con factores de riesgo de ECV en adolescentes y adultos con una curva de respuesta en “forma de U” o “forma de J”, con una predominancia en los individuos con bajo PN [1-3,7]. Por ejemplo, se ha reportado que lactantes con bajo PN típicamente presentan menor tejido muscular, exceso de tejido adiposo, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa [8]. Con respecto a la EG, la evidencia científica indica una relación de dosis/respuesta entre las semanas de gestación con factores de riesgo cardiovascular durante la adolescencia [8]. Por ejemplo, se descrito que jóvenes nacidos prematuramente (< 36 semanas), presentaban niveles más altos de lípidos en sangre, y entre 2,5 y 4 veces más posibilidades de cumplir

con los criterios del síndrome metabólico que sus pares nacidos a término [9]. En contraste, otros estudios reportaron que el parto pretérmino no está asociado con un mayor riesgo cardiovascular en la juventud [10,11].

Tanto el PN y la EG son factores de riesgo principales de ECV entre adultos hispanos/latinos, creando preocupaciones si las condiciones de la gestación podrían estar relacionadas con la salud futura [1,8-10]. En esta línea, son pocos los estudios que han analizado el efecto combinado del PN y la EG sobre los factores de riesgo cardiometabólico entre la población joven, especialmente de etnia hispano/latina y Colombia. En el estudio de Juanola *et al.*, [12] en finlandeses jóvenes, se observó niveles elevados de presión arterial entre los individuos nacidos de manera prematura, y que presentaban también restricción del crecimiento fetal. Adicionalmente, otro estudio señaló que el parto pretérmino, pero no el retraso del crecimiento a término, se asoció con presión arterial más alta y una distribución menos favorable de grasa [13].

Elaborar un perfil de riesgo de niños y adolescentes escolarizados de la ciudad de Bogotá facilita la atención de esta población y, con ella, un mejor tratamiento y enfrentamiento de los riesgos asociados con los antecedentes prenatales. Por ese motivo, describir la magnitud de estos factores de riesgo en la juventud es importante para priorizar esfuerzos de prevención y de salud pública [14]. Así pues, este estudio tuvo como objetivo evaluar los efectos del PN y la EG combinados sobre los factores de riesgo cardiovascular durante el curso de la vida y la obesidad entre escolares de Bogotá, Colombia.

Métodos

Diseño del estudio

El estudio FUPRECOL (*Asociación de la fuerza prensil con manifestaciones de riesgo cardiovascular tempranas en niños y adolescentes colombianos*) es un estudio transversal que busca establecer la prevalencia general de los factores de riesgo de ECV (marcadores antropométricos, de adiposidad, metabólicos y genéticos) en la población de estudio (niños y adolescentes desde los 9 a los 17,9 años de edad, viviendo en Bogotá, Colombia) [15,16].

Población de estudio

El estudio FUPRECOL se llevó a cabo durante las 2014 y 2015 en una muestras por conveniencia de voluntarios y agrupados por sexo y edad con incrementos de un año (un total de nueve grupos). En total, 8.000 escolares con edades entre 9,0 y 17,0 años de 27 colegios oficiales, con datos válidos para sexo e índice de masa corporal (IMC) se incluyeron en un estudio primario. En este artículo, analizamos un conjunto de datos de un estudio transversal secundario que incluye datos neonatales, antropométricos y parámetros prenatales (n = 2.510, 54,8 % niñas). Todos los alumnos pertenecían al estatus social o posición socioeconómica 1-3 (nivel bajo), según el Sistema de Identificación de Potenciales Beneficiarios de Programas Sociales SISBEN definido por el gobierno Colombiano. Se excluyeron escolares con discapacidad física, sensorial e intelectual permanente, enfermedades no transmisibles como diabetes tipo 1 o 2, enfermedad cardiovascular, autoinmune o cáncer diagnosticado, estado de gestación, abuso en el consumo de alcohol o drogas y, en general en patologías que no estén relacionadas directamente con la nutrición como errores congénitos del metabolismo, síndrome metabólico, obesidad mórbida, trastornos psiquiátricos (anorexia, bulimia), etc. La exclusión efectiva se realizó *a posteriori*, sin conocimiento del participante, respetando así su dignidad y confidencialidad.

Resultados neonatales

Las familias (padres, adultos responsables del menor), suministraron información del PN con la presentación del historial de vacunas y/o el certificado de nacimiento vivo (todos documentos oficiales suministrados por la sección de maternidad en el día del nacimiento). Durante la entrevista inicial, a los padres/acudientes se les indagó sobre sus documentos oficiales del PN. La muestra se limitó aún más a aquellos para quienes el PN fue registrado en el certificado de nacimiento, o la madre afirmó (durante la recolección de datos) que recordaba precisamente el PN y ella suministró un valor válido. El PN se clasificó de la siguiente manera: PN bajo (< 2.500 g) y PN normal (≥ 2.500 a ≤ 4.000 g), basado en la definición de la OMS [17]. No se incluyeron escolares categorizados en macrosomía (definido como el peso al nacer ≥ 4.000 g), por la limitada cantidad de sujetos. En cuanto a la EG, la información acerca del inicio del parto se obtuvo de las historias clínicas del centro obstétrico respectivo o mediante el auto-reporte de los padres/acudientes. La duración de la gestación se categorizó como pretérmino (< 37 semanas completas, 154–258 días) y EG a término (37 a < 42 semanas completas, 259–293 días), de acuerdo a la definición de la OMS [17].

Variables antropométricas y de adiposidad

Las variables se recolectaron al mismo tiempo en la mañana, entre las 7 y las 10 A.M., después de un ayuno nocturno. El peso corporal y la estatura se midieron mediante procedimientos estándares con balanza electrónica (Tanita® BC544, Tokio, Japón) y plataforma mecánica del estadiómetro (Seca® 274, Hamburgo, Alemania), respectivamente. El índice de masa corporal se calculó como la masa corporal (peso) en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros y se categorizó en bajo peso, peso normal o sobrepeso/obeso de acuerdo a los umbrales específicos para sexo y edad del IMC según el Grupo de Trabajo de Obesidad (IOTF, por el término en inglés) [18]. La circunferencia de

cintura (CC) se midió en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca con una cinta métrica (Ohaus® 8004-MA, Parsippany, NJ, EEUU). En todas las mediciones, se hallaron altos niveles de fiabilidad de *test-retest* [peso corporal (correlación intraclase, CIC = 0,983), estatura (CIC = 0,973), IMC (CIC 0,897) y CC (CIC = 0,967)].

Se utilizó una técnica bipolar clásica para estimar la grasa corporal (%) con el uso de una BIA-TANITA® Modelo BF689 (Tanita, Tokio, Japón; TEM = 0,639) de acuerdo a las instrucciones del fabricante. La media de dos lecturas fue utilizada, tomada en la mañana bajo condiciones de temperatura y humedad controladas, después de orinar y un descanso de 15 minutos con el niño en descanso y en ayuno. Una descripción detallada de la técnica BIA se puede consultar en otra publicación [19]. El error técnico intra-observador correspondiente (confiabilidad) de las mediciones fue de 0,95 %.

Presión sanguínea en reposo

Un dispositivo oscilo-métrico electrónico se utilizó para determinar la presión arterial en reposo (Modelo Riester Ri-Champion, Jungingen, Alemania), por duplicado luego de permanecer sentados en un recinto en silencio por 10 min con la espalda apoyada y los pies en el suelo. Las dos lecturas de presión arterial se tomaron con un intervalo de 10 min de descanso. Antes de la sesión de monitoreo de presión arterial, la precisión del dispositivo se comprobó contra un esfigmomanómetro estándar de mercurio en una muestra aleatoria (n = 25) para asegurar que no hubiese diferencia consistente de >10 mm Hg en presión arterial medida y la variabilidad inter-observador fue de R = 0,96. La presión arterial sistólica media se definió como ideal (menor al Percentil 90) o presión elevada (mayor o igual al Percentil 90). Todos los límites de umbral basados en percentiles fueron específicos para sexo y edad a partir de la definición de la Federación Internacional de la Diabetes [20] para síndrome metabólico.

Evaluaciones bioquímicas

Las muestras sanguíneas fueron recolectadas entre las 6:00 y 8:00 A.M. luego de al menos 12 h de ayuno, por dos flebotomistas pediátricos experimentados. Las muestras de sangre se extrajeron por punción capilar. Los niveles de triglicéridos (TG), colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) y glucosa se midieron mediante métodos enzimáticos colorimétricos, utilizando un analizador *Cardiocheck*. La fracción de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) se calculó mediante la fórmula de Friedewald [21]. La reproductibilidad entre ensayos (coeficiente de variación), determinada a partir de 80 análisis repetidos de ocho ensayos plasmáticos a lo largo de 15 días, reveló una variación de coeficiente máxima entre ensayos de 3,3 % y una variación de coeficiente máxima intra-ensayos de 8,3 %.

Evaluación de riesgo cardiometabólico y diagnóstico de síndrome metabólico

La prevalencia de síndrome metabólico y sus componentes (categorías no saludable y saludable) se evaluaron de acuerdo a los criterios de *de Ferranti et al.*, [22]. El diagnóstico de síndrome metabólico requirió cumplir con al menos tres de los siguientes cinco criterios: $TG \geq 100$ mg/dL; $HDL-c < 50$ mg/dL (< 45 mg/dL para varones en edades de 9 a 19 años); glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dL; CC $>$ percentil 75 para edad y género; y presión arterial sistólica $>$ percentil 90 para edad, género y estatura.

Maduración sexual

El estado de maduración se evaluó mediante auto-declaración de la estadificación de maduración sexual según dibujos estándar que distinguen las características de desarrollo genital y vello pubiano en chicos, y desarrollo mamario y vello pubiano en chicas (cinco

etapas: I-V) [23]. La reproductibilidad de nuestros datos alcanzó el 78 %. Todos los datos se registraron en papel por los evaluadores del estudio FUPRECOL.

Declaración de ética

Antes del inicio del estudio, se explicó detalladamente el mismo y se solicitó conformidad previa por escrito por parte de cada niño y/o adolescente y de su padre/madre o tutor/a, además del permiso otorgado por autoridades de las escuelas participantes en el estudio. El estudio FUPRECOL se llevó a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki y la Resolución 008439 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia que regula la investigación clínica en humanos y ha obtenido la aprobación del Comité de Investigación en Seres Humanos de la universidad encargada del estudio (UR N° CEI-ABN026-000262).

Análisis estadístico

La normalidad de la distribución de las variables se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk. Los resultados se presentan en media (desviación estándar) o frecuencia relativa como porcentaje. Las diferencias entre los grupos de peso al nacer, edad gestacional, características antropométricas, factores de riesgo cardiovascular y número de componentes de síndrome metabólico, se evaluaron mediante análisis de varianza (ANOVA) o Chi cuadrado dependiendo del caso. Para ello, se crearon cuatro grupos: i) AEG a término: aquellos nacidos a término con un PN apropiado para la EG; ii) AEG prematuro: aquellos nacidos con un PN apropiado para la EG; iii) SEG a término: aquellos nacidos a término con un PN bajo para la EG (SEG); y iv) SEG prematuro: aquellos nacidos prematuros con un PN bajo para la EG. Se utilizó la regresión logística múltiple para determinar la independencia de la influencia por las variables asociadas con cada grupo (AEG a término, AEG prematuro, SEG a término y SEG prematuro), identificados

mediante el uso del análisis bivariado ajustado por sexo, edad, etapa puberal e IMC en todos los participantes. Todos los análisis se llevaron a cabo con el programa IBM SPSS 21 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA). El nivel de significancia estadística se estableció como $p < 0,05$.

Resultados

La Tabla 1 ilustra los valores descriptivos de la muestra estudiada. La muestra final presentó una edad media de 13,2 (2,2) [rango 11–14] años y estaba compuesta en su mayoría por mujeres (54,8 %). Diferencias estadísticas fueron observadas entre los grupos y las variables edad, masa corporal, estatura e IMC. Las comparaciones agrupadas por PN y EG revelaron valores más bajos de estatura en el grupo de “SEG prematuro” en comparación con los demás grupos. En adición, el grupo categorizado como “SEG prematuro” reportó valores más bajos en la edad y la masa corporal, en comparación con los grupos “AEG a término” y “AEG prematuro”. En otros parámetros, no se observaron diferencias significativas basadas en las características de nacimiento.

Tabla 1. Media, desviación estándar y frecuencia relativa [%] por categorías de peso al nacer y edad gestacional por indicadores de antropometría, factores de riesgo cardiovasculares y número de componentes del síndrome metabólico.

Variables	Grupo (1)	Grupo (2)	Grupo (3)	Grupo (4)	Todos	P lineal
Antropométricas						
n [%]	1,158 [46.1]	260 [10.3]	843 [33.5]	249 [10.1]	2,510 [100]	
Varones	516 [44.6]	123 [47.3]	394 [46.7]	101 [40.6]	1,134 [45.2]	0.305
Mujeres	642 [55.4]	137 [52.7]	449 [53.3]	148 [59.4]	1,376 [54.8]	
Edad (años)	13.3 (2.2)	13.1 (2.8)	13.2 (2.2)	12.8 (2.3) ^{a,c}	13.2 (2.2)	0.011
Peso (kg)	47.3 (11.4)	45.9 (44.4)	47.1 (11.7)	44.3 (11.8) ^{a,c}	46.8 (2.2)	0.001
Estatura (cm)	153.4 (11.6)	152.5 (150.9)	153.1 (12.2)	150.0 (11.9) ^{a,b,c}	152.8 (11.6)	0.001
Índice de masa corporal (kg/m ²)	19.8 (3.0)	19.4 (19.1)	19.9 (3.2)	19.4 (3.2)	19.7 (3.1)	0.027
Circunferencia de cintura (cm)	64.8 (7.5)	64.0 (63.0)	64.7 (7.5)	63.5 (8.0)	64.6 (7.6)	0.055
Estado nutricional n [%]						
Bajo peso	176 [15.2]	46 [17.7]	121 [14.4]	46 [18.5]	389 [15.5]	0.466
Normal o saludable	712 [61.5]	161 [61.9]	507 [60.1]	143 [57.4]	1523 [60.7]	
Sobrepeso	215 [18.6]	40 [15.4]	161 [19.1]	43 [17.3]	459 [18.3]	
Obesidad	55 [4.7]	13 [5.0]	54 [6.4]	17 [6.8]	139 [5.5]	
Estado madurativo n [%]						
I	68 [5.9]	16 [6.2]	66 [7.8]	21 [8.4]	171 [6.8]	0.066
II	238 [20.6]	54 [20.8]	179 [21.2]	71 [28.5]	542 [21.6]	

III	363 [31.3]	85 [32.7]	275 [32.6]	79 [31.7]	802 [32.0]	
IV	410 [35.4]	91 [35.0]	284 [33.7]	68 [27.3]	853 [34.0]	
V	79 [6.8]	14 [5.4]	39 [4.6]	10 [4.0]	142 [5.7]	
Factores de riesgo						
Presión sistólica (mmHg)	111.4 (12.9)	110.3 (13.4)	112.4 (13.4)	111.5 (14.1)	111.6 (13.3)	0.100
Presión diastólica (mmHg)	68.6 (8.9)	67.3 (8.9)	68.4 (9.0)	68.2 (8.8)	68.4 (13.3)	0.233
Colesterol total (mg/dl)	141.5 (25.2)	140.4 (26.0)	140.7 (25.4)	143.3 (25.2)	141.3 (8.9)	0.483
HDL (mg/dl)	46.6 (11.6)	46.9 (12.6)	46.6 (12.0)	47.2 (11.8)	46.7 (11.9)	0.874
LDL (mg/dl)	81.0 (25.5)	81.5 (29.1)	79.1 (24.8)	81.8 (25.0)	80.5 (25.6)	0.269
Triglicéridos (mg/dl)	89.6 (46.2)	89.1 (39.7)	88.7 (38.6)	90.8 (39.0)	89.4 (42.4)	0.917
Glucosa en ayunas (mg/dl)	82.0 (15.1)	82.9 (16.8)	82.3 (15.5)	82.8 (16.7)	82.3 (15.6)	0.779
Numero de criterios de SM n [%]*						
Ninguno	234 [20.2]	47 [18.1]	194 [23.0]	53 [21.3]	528 [21]	
1 criterio	528 [45.6]	122 [46.9]	332 [39.4]	101 [40.6]	1083 [43.1]	0.086
2 criterios	294 [25.4]	71 [27.3]	233 [27.6]	62 [24.9]	660 [26.3]	
3 o más criterios	102 [8.8]	20 [7.7]	84 [10.0]	33 [13.3]	239 [9.5]	

Diferencia entre grupos por Bonferroni-test ^a 1 vs. 4, $p<0.001$; ^b 2 vs. 4, $p<0.001$; ^c 3 vs. 4, $p<0.001$. *El Síndrome metabólico (SM) y sus criterios/componentes fueron definidos de acuerdo a *de Ferranti et al.* [27] Grupos: i) AEG a término: aquellos nacidos a término con un PN apropiado para la EG; ii) AEG prematuro: aquellos nacidos con un PN apropiado para la EG; iii) SEG a término: aquellos nacidos a término con un PN bajo para la EG (SEG); y iv) SEG prematuro: aquellos nacidos prematuros con un PN bajo para la EG.

En la Tabla 2, se detalla las regresiones logísticas múltiples de las variables asociadas con las características de nacimiento mediante el uso de análisis bivariado ajustado por sexo, edad, estado de maduración sexual y estado nutricional por IMC. En la población general, el grupo categorizado como “SEG prematuro” presentó una mayor probabilidad (OR) de tener niveles no saludables de glucosa en ayunas (OR = 1,84; IC 95 % 1,05 a 3,23; $p < 0,001$) y síndrome metabólico (OR = 1,58; IC 95 % 1,04 a 2,41; $p < 0,001$), en comparación con el grupo de referencia “AEG a término”. En los varones, los escolares clasificados en “SEG prematuro” presentó mayor probabilidad de síndrome metabólico (OR = 2,13; IC 95 % 1,13 a 4,04; $p < 0,001$) en comparación con el grupo referencia “AEG a término”.

Tabla 2. Regresiones logísticas múltiples de las variables asociadas con el peso al nacer y los grupos de edad gestacional utilizando análisis bivariado ajustado por edad estado madurativo, estado nutricional y sexo.

Variables	Varones			Mujeres			Todos		
	OR	IC 95%		OR	IC 95%		OR	IC 95%	
Sobrepeso + Obesidad									
AEG prematuro	0.92	0.53	1.60	0.82	0.54	1.25	0.84	0.61	1.17
SEG a término	1.35	0.96	1.90	1.04	0.80	1.36	1.13	0.92	1.38
SEG prematuro	1.41	0.83	2.41	0.86	0.57	1.28	1.04	0.76	1.44
Elevados valores de CC									
AEG prematuro	0.62	0.18	2.12	1.12	0.42	3.02	0.87	0.40	1.87
SEG a término	1.05	0.54	2.05	1.31	0.69	2.46	1.18	0.75	1.87
SEG prematuro	1.85	0.76	4.49	0.61	0.18	2.08	1.14	0.56	2.31
Elevados niveles de presión diastólica									
AEG prematuro	0.82	0.45	1.48	0.99	0.56	1.75	0.90	0.60	1.36
SEG a término	1.32	0.92	1.87	1.28	0.90	1.83	1.31	1.02	1.68
SEG prematuro	1.45	0.84	2.51	1.37	0.83	2.27	1.39	0.96	2.02
Elevados niveles de presión diastólica									
AEG prematuro	1.15	0.60	2.20	0.60	0.31	1.15	0.80	0.51	1.27
SEG a término	1.32	0.86	2.02	0.84	0.57	1.22	1.02	0.77	1.35
SEG prematuro	1.32	0.67	2.57	0.89	0.51	1.55	1.04	0.68	1.60
Elevados niveles de Colesterol									
AEG prematuro	1.29	0.72	2.31	0.99	0.60	1.62	1.09	0.75	1.58
SEG a término	0.91	0.59	1.40	0.98	0.71	1.35	0.94	0.73	1.22
SEG prematuro	1.41	0.76	2.59	0.85	0.52	1.40	1.04	0.71	1.53
Bajos niveles de HDL									
AEG prematuro	0.92	0.62	1.37	0.82	0.57	1.19	0.87	0.66	1.13
SEG a término	1.21	0.93	1.58	0.93	0.73	1.18	1.05	0.88	1.25
SEG prematuro	1.30	0.85	1.99	1.24	0.87	1.78	1.27	0.97	1.67
Elevados niveles de LDL									
AEG prematuro	1.60	0.93	2.74	0.57	0.29	1.13	1.01	0.67	1.53
SEG a término	0.90	0.59	1.37	0.73	0.49	1.08	0.80	0.60	1.07
SEG prematuro	1.14	0.60	2.18	1.00	0.58	1.73	1.06	0.70	1.61
Elevados niveles de Trigliceridos									
AEG prematuro	1.09	0.67	1.77	1.32	0.90	1.94	1.20	0.89	1.61
SEG a término	1.07	0.77	1.48	1.02	0.78	1.32	1.02	0.84	1.25
SEG prematuro	1.41	0.86	2.31	1.03	0.70	1.52	1.18	0.87	1.60
Elevados niveles de glucose									
AEG prematuro	0.92	0.53	1.60	0.82	0.54	1.25	1.35	0.73	2.48
SEG a término	1.35	0.96	1.90	1.04	0.80	1.36	1.02	0.66	1.60
SEG prematuro	1.41	0.83	2.41	0.86	0.57	1.28	1.84	1.05	3.23
Síndrome Metabólico									
AEG prematuro	0.52	0.20	1.34	1.13	0.62	2.05	0.86	0.52	1.42
SEG a término	1.31	0.82	2.08	1.05	0.70	1.57	1.15	0.85	1.55
SEG prematuro	2.13	1.13	4.04	1.27	0.73	2.22	1.58	1.04	2.41

Grupo de referencia: AEG a término.

Discusión

El haber alcanzado la categoría de nacido a término y adecuado peso al nacer parece ser un factor protector contra el síndrome metabólico en niños y adolescentes de edad escolar de Bogotá, Colombia. En este estudio, los escolares clasificados en la combinación de restricción en el crecimiento fetal y con parto pretérmino (SEG prematuro) presentaron mayor probabilidad de tener una glucosa elevada y síndrome metabólico. Así pues, nuestros hallazgos sugieren que escolares con resultados adversos en el parto (PN y EG), podrían requerir monitoreo adicional a largo plazo de su salud cardiovascular.

En un reciente estudio transversal realizado con un total de 10.692 niños colombianos, la prevalencia de bajo PN fue de 8,7 %. En este estudio, la prevalencia fue comparable con valores de 10,1 %. Nuestros datos confirman lo que se ha reportado por el Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE) de Colombia y por organizaciones no gubernamentales en el país –*“Programa Así vamos en salud”*, quienes estimaron una prevalencia nacional de bajo PN entre 8 % y 9 % [24]. En nuestro estudio, los jóvenes pertenecientes al grupo “AEG a término” presentaron diferencias significativas para la masa corporal y estatura, en comparación con el grupo “SEG prematuro”. La evidencia previa apoya nuestros hallazgos, pues se ha reportado que infantes con bajo PN presentaban menor tejido muscular desde etapas tempranas de la vida [25]. Sin embargo, también se debe tener en cuenta otros factores, debido a que en este estudio el grupo “AEG a término” mostró mayor edad en la etapa puberal que los participantes incluidos en el grupo “SEG prematuro”. Adicionalmente, reconocemos otros factores importantes imposibles de medir en este estudio, tales como información relevante de la atención

prenatal (complicaciones maternas, complicaciones perinatales, calidad del control prenatal), todos estos factores asociados al PN y el riesgo para la ECV [26].

Con respecto a los componentes individuales del síndrome metabólico, la evidencia muestra a resultados controversiales en la relación “PN y EG” combinada o de manera individual. Nuestro estudio muestra que haber nacido prematuro o con bajo PN no se está relaciona con el factor de riesgo cardiovascular individual, comparado con los escolares nacidos a término. Estos hallazgos corroboran resultados anteriores en otros países [9,27]. Por ejemplo, en escolares de Brasil, el parto pretérmino no se relacionó con un incremento en el riesgo de obesidad en 134 adolescentes [10]. No obstante, aunque la relación no es significativa para los factores de riesgo cardiovascular y consecuencias neonatales, todos nuestros valores indicaban una tendencia a ser menos saludables en los tres grupos en comparación con los niños y adolescentes nacidos a término.

Al evaluar ambas características neonatales, nuestro estudio demuestra que el grupo “SEG prematuro” presentó mayor riesgo de presentar valores de glucosa elevada en ayunas en comparación con el grupo “AEG a término”. Esto probablemente se asocia con una reducida sensibilidad a la insulina en los escolares clasificados en “SEG prematuro” [10,11]. Sin embargo, nuestros resultados no coinciden con el reporte Willemsen *et al.*, [28] quienes analizaron 479 niños prepuberales de baja estatura para la edad y con SEG prematuro. Este estudio demostró que aquellos nacidos prematuros presentaban valores más altos de presión arterial sistólica y diastólica, menor porcentaje de grasa corporal y mayor secreción de insulina e índice HOMA_{IR} que los niños categorizados como “SEG a término”, pero ninguna diferencia en valores de glucosa en ayunas. En esta misma línea, datos del estudio del Riesgo Cardiovascular en Jóvenes finlandeses, halló en 1756 adultos que las personas con “AEG prematuro” no presentaban factores de riesgo cardiovascular más altos

que aquellos nacidos a término [13]. Además, los jóvenes ubicados en la categoría “SEG a término” no mostraron diferencias significativas en la prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular como triglicéridos elevados o presión arterial alta, comparados con aquellos nacidos a término [13]. No obstante, las diferencias del presente estudio y los estudios anteriormente descritos pueden explicarse en parte a los puntos de corte utilizados para definir el riesgo cardiometabólico en cada parámetro.

Así pues, el PN refleja el patrón de crecimiento intrauterino, y nacer de manera prematura podría traer consecuencias a largo plazo en etapas posteriores de la vida [1-4,12]. Sin embargo, los mecanismos de dicha “impronta metabólica” aún no se comprenden en su totalidad [13]. En esta línea, los resultados de la primera encuesta del estudio de Vigilancia y Prevención en la Infancia y Adolescencia de las Enfermedades No Transmisibles del Adulto (CASPIAN, *por el término en inglés*) demostraron que las niñas que nacen pequeñas para la EG presentan mayor riesgo de síndrome metabólico [29]. En contraste, en el estudio NEOLONG, se observó que ni el PN al nacer o el retraso en la estatura durante seguimiento de 15 años, se asociaba a parámetros que indicaran mayor riesgo de síndrome metabólico durante la infancia [30]. En nuestro estudio, tanto la población general (OR = 1,58; IC 95 % 1,04 a 2,41; $p < 0,001$), como los varones (OR = 2,13; IC 95 % 1,13 a 4,04; $p < 0,001$), escolares clasificados en “SEG prematuro” mostraron mayor probabilidad de síndrome metabólico. Actualmente, no existe una definición universalmente aceptada del síndrome metabólico para niños y adolescentes; nuestros resultados y su relación con las consecuencias neonatales podrían ser útiles para iniciar programas de salud cardiovascular desde el ámbito escolar. No obstante, las diferencias por sexo que encontramos en términos

de la asociación entre el PN y el riesgo de desarrollar síndrome metabólico durante la infancia deben ser examinadas en estudios longitudinales.

Este estudio presenta varias fortalezas. Según nuestro conocimiento, este estudio es el primero en evaluar la relación entre el PN y la EG con los factores de riesgo cardiovascular en escolares de Colombia. Aunado a lo anterior, pocos estudios han analizado el efecto combinado del PN y la EG sobre los factores de riesgo cardiometabólico en alguna población joven. Como se describió anteriormente, el bajo PN y el retardo de crecimiento intrauterino se asocian con el incremento en la capacidad de almacenar tejido adiposo durante el desarrollo pudiendo resultar en una ganancia de peso incrementada durante el resto de la infancia.

No obstante este trabajo tiene algunas limitaciones. Primero, este estudio no incluyó datos nutricionales de la infancia, a pesar que en varios estudios longitudinales se ha sugerido que la programación fetal de ECV se extiende a lo largo de los primeros años de vida [13,30]. Tampoco se estudiaron otros factores, como datos del cuidado prenatal - una de las herramientas más importantes disponibles para los prestadores de atención de salud para detectar factores de riesgo obstétricos modificables y sensibles al tiempo (por ejemplo: infecciones sistémicas, deficiencias de micronutrientes, alteraciones metabólicas, complicaciones prenatales o enfermedades de la placenta), que pueden impactar sobre el desarrollo óptimo del feto. Otro factor no estudiado fue la inclusión del estrato socioeconómico, debido a que todos los participantes pertenecían a un estrato socioeconómico bajo a medio.

Conclusiones

En resumen, nuestros hallazgos sugieren que nacer prematuro no en sí una exposición suficiente para impactar sobre la salud cardiometabólica en las etapas tempranas de la vida, pero que escolares con anormalidades durante la gestación están con mayor riesgo de presentar alteraciones metabólicas. En nuestro caso, los escolares ubicados en estas categorías deberán tener un seguimiento adicional de atención a la salud a largo plazo. Vemos la necesidad de adelantar futuros estudios longitudinales iniciados durante el periodo prenatal. Éstos serán importantes para aclarar el mecanismo complejo de la adaptación a la restricción o excesos del crecimiento fetal, de manera que se pueda asegurar un desarrollo metabólico saludable desde la infancia.

Financiación

El presente trabajo forma parte del Proyecto FUPRECOL (Asociación de la Fuerza Prensil con Manifestaciones Tempranas de Riesgo Cardiovascular en Niños y Adolescentes Colombianos) financiado por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación Colciencias, Contrato N° 122265743978.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de escolares, profesores y personal administrativo de las instituciones educativas que se involucraron activamente en este estudio, así como también a las autoridades de la Secretaría de Educación Distrital de Bogotá que aprobaron la realización de esta investigación.

Referencias

1. Kelishadi R, Haghdoost AA, Jamshidi F, Aliramezany M, Moosazadeh M, Low birthweight or rapid catch-up growth: which is more associated with cardiovascular disease and its risk factors in later life? A systematic review and cryptanalysis. *Paediatr. Int. Child. Health.* 35 (2015) 110-123.
2. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC, Hennekens CH, Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976, *BMJ.* 315 (1997) 396–400.
3. Jornayvaz FR, Vollenweider P, Bochud M, Mooser V, Waeber G, Marques-Vidal P, Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: the CoLaus study, *Cardiovasc. Diabetol.* 15 (2016) 73. doi: 10.1186/s12933-016-0389-2.
4. Musa MG, Kagura J, Pisa PT, Norris SA, Relationship between early growth and CVD risk factors in adolescents, *J. Dev. Orig. Health. Dis.* 7 (2016) 132-143.
5. Lausten-Thomsen U, Olsen M, Greisen G, Schmiegelow K, Inflammatory markers in umbilical cord blood from small-for-gestational-age newborns, *Fetal. Pediatr. Pathol.* 33 (2014) 114-118.
6. World Health Organization WHO, Guidelines on Optimal feeding of low birthweight infants in low-and middle-income countries, In Geneva: World Health Organization; 2011
7. GluckmanPD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL, Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease, *N. Engl. J. Med.* 359 (2008) 61-73.
8. Sipola-Leppänen M, Vääräsmäki M, Tikanmäki M, Hovi P, Miettola S, Ruokonen A, Pouta A, Järvelin MR, Kajantie E, Cardiovascular risk factors in adolescents born preterm, *Pediatrics.* 134 (2014) 1072-1081.
9. Sipola-Leppänen M, Vääräsmäki M, Tikanmäki M, Matinolli HM, Miettola S, Hovi P, Wehkalampi K, Ruokonen A, Sundvall J, Pouta A, Eriksson JG, Järvelin MR, Kajantie E, Cardiometabolic risk factors in young adults who were born preterm, *Am. J. Epidemiol.* 181 (2015) 861-873.
10. Alves PJ, Araujo Júnior E, Henriques AC, Carvalho FH, Preterm at birth is not associated with greater cardiovascular risk in adolescence, *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 29 (2016) 3351-3357.
11. Willemsen RH, de Kort SW, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC, Independent effects of prematurity on metabolic and cardiovascular risk factors in short small-for-gestational-age children, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93 (2008) 452-458.
12. Juonala M, Cheung MM, Sabin MA, Burgner D, Skilton MR, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Lehtimäki T, Jula A, Laitinen T, Jokinen E, Taittonen L, Tossavainen

- P, Viikari JS, Magnussen CG, Raitakari OT, Effect of birth weight on life-course blood pressure levels among children born premature: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, *J. Hypertens.* 33 (2015) 1542-1548.
13. Evensen KA, Steinshamn S, Tjønnå AE, Stølen T, Høydal MA, Wisløff U, Brubakk AM, Vik T, Effects of preterm birth and fetal growth retardation on cardiovascular risk factors in young adulthood, *Early. Hum. Dev.* 85 (2009) 239-245.
 14. The UN Millennium Development Goals, In: <http://www.un.org/millenniumgoals/childhealth.shtml>. Accessed 20 June 2016.
 15. Ramírez-Vélez R, Rodrigues-Bezerra D, Correa-Bautista JE, Izquierdo M, Lobelo F, Reliability of Health-Related Physical Fitness Tests among Colombian Children and Adolescents: The FUPRECOL Study, *PLoS. One.* 10 (2015) e0140875.
 16. Ramírez-Vélez R, Anzola A, Martinez-Torres J, Vivas A, Tordecilla-Sanders A, Prieto-Benavides D, Izquierdo M, Correa-Bautista JE, Garcia-Hermoso A. Metabolic Syndrome and Associated Factors in a Population-Based Sample of Schoolchildren in Colombia: The FUPRECOL Study. *Metab Syndr Relat Disord.* 14 (2016) 455-462.
 17. World Health Organization (WHO), Expert group on prematurity: final report. (Technical report series27), Geneva; 1950.
 18. Cole, TJ, Bellizzi, MC, Flegal, KM, Dietz, WH, Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey, *BMJ.* 320 (2000) 1240–1243.
 19. Ramírez-Vélez, R, Correa-Bautista, JE, Martínez-Torres, J, González-Ruíz, K, González-Jiménez, E, Schmidt-RioValle, J, Garcia-Hermoso, A, Performance of Two Bioelectrical Impedance Analyses in the Diagnosis of Overweight and Obesity in Children and Adolescents: The FUPRECOL Study, *Nutrients* 8 (2016) 575.
 20. Zimmet P, Alberti KGMM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al, The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report, *Pediatr. Diabetes* 8 (2007) 299-306.
 21. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in serum, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 18 (1972) 499-502.
 22. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 110 (2004) 2494-2497.
 23. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch. Dis. Child.* 51 (1976) 170-179.

24. DANE, Estadísticas Vitales. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. In: <http://www.dane.gov.co/index.php/esp/poblacion-y-registros-vitales/nacimientos-y-defunciones/nacimientos-y-defunciones/118-demograficas/estadisticas-vitales/2882-nacimientos-2009-preliminar>. Accessed: 30 May 2014.
25. van Deutekom AW, Chinapaw MJ, Vrijkotte TG, Gemke RJ, The association of birth weight and infant growth with physical fitness at 8-9 years of age--the ABCD study, *Int. J. Obes. (Lond)*. 39 (2015) 593-600.
26. Pinzón-Rondón ÁM, Gutiérrez-Pinzon V, Madriñan-Navia H, Amin J, Aguilera-Otalvaro P, Hoyos-Martínez A, Low birth weight and prenatal care in Colombia: a cross-sectional study, *BMC. Pregnancy. Childbirth*. 15 (2015) 118.
27. Kwok MK, Au Yeung SL, Leung GM, Schooling CM, Birth weight and adult cardiovascular risk factors using multiple birth status as an instrumental variable in the 1958 British Birth Cohort, *Prev. Med.* 84 (2016) 69-75.
28. Willemsen RH, de Kort SW, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC, Independent effects of prematurity on metabolic and cardiovascular risk factors in short small-for-gestational-age children, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93 (2008) 452-458.
29. Kelishadi R, Gouya MM, Adeli K, Ardalan G, Gheiratmand R, Majdzadeh R, Mahmoud-Arabi MS, Delavari A, Riazi MM, Barekati H, Motaghian M, Shariatinejad K, Heshmat R; CASPIAN Study Group. Factors associated with the metabolic syndrome in a national sample of youths: CASPIAN Study, *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 18 (2008) 461-470.
30. Ranke MB, Schweizer R, Rodemann SM, Bevot A, Martin DD, Goelz R, Wollmann HA, Krägeloh-Mann I, Binder G, Schoolchildren born VLBW or VLGA show height-related changes in body composition and muscle function but no evidence of metabolic syndrome risk factors. Results from the NEOLONG study, *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 29 (2016) 163-172.